Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Erlangen.
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Wintz

Messungen mit dem Haemo-Ionometer (nach v. Brehmer) und deren Verwertbarkeit für die Krebsdiagnostik.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin.
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

KARL VALICEK
aus Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 4. 1939.

1 9 NOLTE 3 9

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Wintz

Dekan: Prof. Dr. med. Richard Greving

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153708_0365

Über die Erforschung der Krebsursache sowie über die Klärung von Primär- und Sekundärerscheinungen ist schon reichlich viel berichtet worden. In unzähligen Versuchsreihen hat man auch der Rolle der H und OH Ionen eine große Bedeutung beigemessen; zumal seit den Arbeiten von J. Loeb, der nachgewiesen hat, daß die Veränderung des Gleichgewichtszustandes dieser Ionen einen ausgesprochenen Einfluß auf die Zellvermehrung hat. In Bezug auf die bösartigen Geschwülste haben Marton und Magassy gezeigt, daß die Tumoren der mit alkalischer Nahrung gefütterten Tiere sich wesentlich rascher entwickeln als die Tumoren der sauer gefütterten Tiere. Nach den Untersuchungen von Kulikov führt der Krebs zu einer Alkalose, die im Blut und in den Geweben der krebskranken Individuen physiko-chemische Veränderungen hervorbringt.

Wenn sich auch in diesem Augenblick die Meinung der Forscher mehr der Annahme einer Alkalose im Blut zuneigt und ganz speziell im Gewebe, so wäre es falsch zu übersehen, daß eine Reihe gründlicher Arbeiten auch noch in letzter Zeit die gegenteilige Auffassung vertritt.

Etwas einfacher als um das pH der Gewebe scheint es um das pH des Blutes zu stehen, denn eine Abhängigkeit von Stoffwechselphasen dürfte hier kaum in Frage kommen.

Bei der nun folgenden Schilderung über die Aufrechterhaltung und Steuerung des Säure-Basen-Haushaltes halte ich mich an die Ausführungen von H. Dieckmann und H. Mohr:

Der Wasserstoffionengehalt des Blutes schwankt zwischen pH 7,3—7,45 (nach Horsters: Grdr. klin. Diagn. 36). Die Aufrechterhaltung der pH gewährleistet die Pufferung. Dafür kommen 3 Systeme in Frage: der Bicarbonatpuffer als Reaktion zwischen freier CO_2 und $NaHCO_3$ (meist im Blut), der Blutfarbstoff ($Hb \rightleftarrows O_2Hb$) und der Phosphatpuffer ($Na_2HPO_4 \longrightarrow NaH_2PO_4$) im Gewebe. Nach allgemein geteilter Auffassung wird das Säure-Basen-Gleichgewicht des Blutes von dem Gesetz der Isoionie beherrscht. Es besagt, daß die Reaktion des Blutes beim gesunden Menschen sich, mit verhältnismäßig seltenen Ausnahmen, auch beim kranken Menschen nur innerhalb sehr enger Grenzen ändert.

Eine kurze Übersicht über die Regulationsmechanismen zeigt die Wichtigkeit der Einhaltung der physiologischen Blutreaktion für den Organismus einerseits und andrerseits mit welch geringer Wahrscheinlichkeit eine wesentliche Überschreitung der physiologischen Reaktionsgrenzen erwartet werden kann. Wie erwähnt wird die Blutreaktion durch das Verhältnis CO_2:$NaHCO_3$ reguliert. Was geschieht, wenn z. B. HCl in das Blut gelangt?

$$HCl + NaHCO_3 \longrightarrow NaCl + \underbrace{H_2CO_3}_{H_2O + CO_2}$$

d. h. aber, es verschwindet durch die Anwesenheit des im Blut gelösten Bicarbonats die Wirkung der HCl unter Bildung des neutralen Kochsalzes. Durch die Abpufferung ist aber nebenbei noch die schwache Kohlensäure entstanden, sodaß sich dennoch das Gleichgewicht nach der sauren Seite hin verschieben müßte. Diese Verlagerung kommt aber gar nicht zustande, denn von wesentlicher Bedeutung ist hier das Atemzentrum. Das Atemzentrum wird nämlich nicht direkt durch den Sauerstoffgehalt des Blutes erregt,

sondern es reagiert auf die pH-Konzentration des Blutes hin, oder, was gleichbedeutend ist, es reagiert auf den CO_2-Gehalt des Blutes hin. Die Folge ist somit eine Erregung des Atemzentrums, die Atmung wird beschleunigt und vertieft, es kommt zur vermehrten Abgabe von CO_2 aus dem Organismus. Gleichzeitig ist damit eine Abnahme der Alkalireserve verbunden.

Die Nieren sind imstande, die H-Ionen des Harns über die des Blutes hinaus zu konzentrieren, d. h. einen Harn auszuscheiden, der beträchtlich saurer ist als das Blut. Daneben gibt es noch eine weitere Regulation durch die Nieren. Im Blut neu auftretende, nichtflüchtige Anionen müßten vom Alkali des Bicarbonats gebunden und mit dem Harn ausgeschieden werden. Um nun aber das Alkali des Bicarbonats zu schonen, kann der Organismus durch gesteigerte Ammoniakproduktion diese Säurevalenzen auch als Ammoniumsalz aus dem Körper entfernen. So erfolgt z. B. im diabetischen Koma durch die Niere die Ausscheidung eines stark sauren Urins mit NH_3. Es erfolgt somit auf dem Boden einer bestehenden Acidose eine Kompensation in Richtung Alkalose, in Form von Säureverlust, NH_3-Bildung und Alkaliretention. Umgekehrt finden wir bei einer Alkalose eine Säureretention, keine bezw. verminderte NH_3-Bildung und Alkaliverlust, es wird dann das Alkali der Harnsalze dem Bicarbonat bezw. dem Phosphat des Blutes entnommen, die Reaktion des Harns wird nach der alkalischen Seite verschoben.

Beim Versagen der Niere können zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts andere Ausscheidungsorgane, Darm, Schweiß, zur Ausscheidung saurer Valenzen herangezogen werden.

Zu diesen biologischen Regulationsmechanismen tritt noch eine Komponente, die rein physikalisch-chemischer Natur ist. Die Systeme $\frac{CO_2 \text{ gelöst}}{\text{Bicarbonat}}$ und $\frac{\text{prim. Phosphat}}{\text{sek. Phosphat}}$ stellen Puffer dar von ganz beträchtlicher Wirksamkeit. Sie besitzen die Fähigkeit, saure und basische Valenzen aufzufangen, oder mit anderen Worten, die Wirkung hinzutretender Anionen bezw. Kationen auf die aktuelle Reaktion abzuschwächen. Die gleiche Wirkung kommt dem Hb und den anderen im Blut vorkommenden Eiweißkörpern zu, die eine amphotere Wirkung zeigen. Da sie umso stärker als Säuren oder Basen dissoziieren, je weiter die Reaktion der Lösung sich von ihrem isoelektrischen Punkt entfernt, wirken sie stets der Tendenz einer Lösung, sich im einen oder anderen Sinne zu ändern, entgegen. Das Hb ist nach van Slyke der beste Blutpuffer, der bis zu 90% des Gesamtpufferungsvermögens bewerkstelligt.

Bei dieser Sachlage kann nicht überraschen, daß von der überwiegenden Mehrzahl aller Untersucher beim gesunden Menschen konstante pH-Werte im Blut gefunden wurden. Der durchschnittliche Wert beträgt etwa 7,33. Die Breite der Schwankung ist sehr gering, sie liegt zwischen 7,27—7,53. Im einzelnen wird als Zone der physiologisch vorkommenden Reaktionsverschiebungen z. B. angegeben: von Schade 7,30—7,40 (nach Michaelis, Hasselbalch u. a.) — von Shock, Hastings und Baird 7,35—7,45; von Bigwood, Liégois, Reding und Slosse 7,32—7,53; von Earl und Cullen 7,41—7,50.

Wenn nun in der klinischen Diagnostik von Acidose und Alkalose gesprochen wird, so verstehen wir darunter keineswegs eine Überschreitung der normalen Grenzen des Blut-pH-Gehaltes, sondern lediglich eine Änderung im Bestand der Ionen„reserven". Aber auch die verhältnismäßig seltenen Fälle von wirklichen Überschreitungen der physiologischen Reaktionsbreite bleiben weit hinter den von v. Brehmer angegebenen Werten,

auf die ich ja noch näher eingehe, zurück. Nach Slosse und Reding ist ein Leben zwischen den Grenzen von pH 6,8—7,8 noch möglich, doch darf dabei nicht übersehen werden, daß den oberen und unteren Werten dieses Intervalls allerschwerste Krankheitszustände entsprechen, von denen eine Heilung kaum zu hoffen ist. So fanden Michaelis und Davidoff bei einem Diabetiker im Koma ein pH von 6,91. Schade, der diese Angabe übernimmt, setzt hinzu: „Wahrscheinlich schon moribund gemessen". Ein pH von 7,8 finden wir z. B. in einem Diagramm von v. Slyke, das dazugehörige Krankheitsbild ist eine Tetanie. Als Zustand schwerer Alkalose sind ferner bekannt die tetanischen Krämpfe bei dauernden Anionenverlusten aus großen chronischen Magengeschwüren. Nach den bisher gemachten Ausführungen war es sehr verwunderlich, daß Reg.-Rat Dr. W. von Brehmer in den Jahren 1932 und 1933 mit epochemachenden Mitteilungen über eine elektrometrische Bestimmung der Blutreaktion beim Menschen das Interesse der Öffentlichkeit erregte. Seine Ergebnisse veranlaßten ihn zu außerordentlich weitgehenden Schlüssen bezüglich der Frühdiagnose, Prophylaxe und Therapie des Krebses. Den Grund für das Neue, Überraschende und mit den herrschenden Vorstellungen Unvereinbare seiner Messungen und der auf ihnen aufgebauten Schlüsse sieht er in der Anwendung einer neuen Methodik und Technik der Reaktionsbestimmung. Brehmer nahm seine Bestimmungen der Blut-pH-Werte nicht, wie bisher üblich, in dem Körper entnommenen Blutproben vor, sondern intravenös im strömenden Blut selbst. Voraussetzung dazu war die Konstruktion einer neuen, dazu geeigneten Elektrode. Er glaubte, in einer Nadelelektrode aus einer Palladiumlegierung ein geeignetes und zuverlässiges Instrument für seine Zwecke gefunden zu haben. Die Ergebnisse seiner Messungen sind folgende:

Die Konzentration der H-Ionen im Blut ist beim gesunden Menschen im Verlauf des Lebens bestimmten Schwankungen unterworfen. Diese sollen darauf beruhen, daß das Blut in der Jugend saurer ist als im Greisenalter. Der Anstieg von sauren pH-Werten zu den alkalischen vollzieht sich kontinuierlich, sodaß jedem Lebensalter oder besser jedem Lebensabschnitt eine typische Blutreaktion entspricht. So wird für das Alter von 14 Jahren ein pH von 6,3 (!) und für das Alter jenseits von 60 Jahren ein pH von 7,6 oder darüber als normal bezeichnet. Noch größer jedoch sind v. Brehmers Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts im Blut von Kranken. Die Grenzen sind z. B. bei Krebskranken pH 5,5 nach der sauren Seite und pH 8,26 (!) nach der alkalischen Seite. In [H'] ausgedrückt, wäre der saure Grenzwert $31{,}7 \cdot 10^{-7}$; der alkalische $0{,}055 \cdot 10^{-7}$; der erstere also das 570fache des letzteren.

Die große Bedeutung der Blutreaktion für die Erkrankung an Krebs liegt nach v. Brehmer darin, daß die Pathogenität des von ihm als Krebserreger angesprochenen Mikroorganismus an eine bestimmte Reaktion des Blutes, das den Erreger als häufigen Parasiten beherbergt, gebunden ist.

Auf den von v. Brehmer angeblich entdeckten Krebserreger möchte ich hier nicht näher eingehen und nur die Stellungnahme von Professor Dr. Schilling und Dr. H. Druckrey zu dem vermutlichen Erreger wiedergeben:

„Es wird dabei bestätigt, daß nach den von v. Brehmer gegebenen Anweisungen sich aus mannigfachem menschlichen und tierischen Tumormaterial, sowohl aus dem Blut wie aus dem Gewebe, der von v. Brehmer aufgefundene Mikroorganismus, die sog. „Siphonospora polymorpha" gewinnen läßt. Ob es sich um eine fast regelmäßige Mischinfektion bei Tumorträgern oder um einen wirklichen „Erreger" des Tumors oder um einen harmlosen Symbionten handelt, können erst weitere Untersuchungen klarstellen. Nicht bestätigt wurde bis jetzt: die strengen Beziehungen zu den pH-Werten, der Entwicklungszyklus, die Bedeutung als Erreger, die Richtigkeit der „Blutformen" und ihre diagnostische Verwertbarkeit, die Erzeugung

wirklicher maligner Tumoren bei Versuchstieren, der Ausschluß harmloser Symbionten." (Schilling).

H. Druckrey stellt fest:

„1. im einwandfrei steril geimpften Jensensarkom wurden keine Mikroorganismen beobachtet, im infizierten zahlreiche.

2. den Sporen und Kokkenformen der „Siphonospora polymorpha" gleichende Gebilde kommen nicht nur im Blut gesunder und tumortragender Ratten sowie gesunder Menschen — auch ohne Aglukoninjektion — vor, sondern auch in der sterilen Bouillon nach v. Brehmer.

3. es gelang in keinem Fall, weder mit Originalkultur v. Brehmer noch mit eigenem Material, bei Ratten Tumoren zu erzeugen.

4. in üblicherweise geimpftes Jensensarkom geht bei „acidotisch" gemachten Ratten, obwohl sie nach v. Brehmer gegen Krebs geschützt sein sollten, genau so an, wie bei „alkalotischen".

In seinen Anschauungen über die Beziehung zur Veränderung der Blut-pH-Werte bei an Krebs erkrankten Personen äußert sich v. Brehmer weiter:

„In einem Intervall zwischen pH 6,8—7,5 kann Krebs überhaupt nicht entstehen. Dieses Intervall wird als ‚Neutralzone' bezeichnet. Mit wenigen Ausnahmen lagen alle Krebsfälle im pH-Intervall 7,6—8,26". Dieses Intervall bezeichne ich als ‚Krebsgefahrenzone'. Wenige Fälle lagen im pH-Intervall von 6,0—6,8. Diese wenigen, mit Blutacidose einhergehenden Fälle spielen aber noch nach v. Brehmer eine besondere Rolle. Ihre Acidose soll die Folge einer therapeutischen Beeinflussung, meist einer Bestrahlung sein, durch die eine zum Krebs disponierende Alkalose auf niedrige pH-Werte gedrückt ist. Die Alkalose soll aber zuvor stets vorhanden gewesen sein: „Diese ist meines Erachtens eine Voraussetzung der Krebsentstehung".

Der Nachweis einer Alkalose im Bereich der Krebsgefahrenzone wird als ein Symptom drohender Krebsentstehung bewertet und damit die Aussicht auf die Stellung von Frühdiagnose verbunden. Da v. Brehmer ferner glaubt, durch geeignete therapeutische Maßnahmen, vor allem durch diätetische Behandlung die für Krebs disponierenden Alkalosen auf die niedrigen pH-Werte seiner „Neutralitätszone" herabdrücken zu können, wäre somit ein Weg zu einer außerordentlich wirksamen Bekämpfung der Krebsgefahr eröffnet. „Besonders wichtig erscheint die Blutkontrolle nach erfolgter Operation. Wird der Blut-pH-Wert in die für Krebs erkannte pH-Neutralzone gebracht und in ihr gehalten, dann lassen sich nach eigenen, bisher 2½ jährigen Beobachtungen die so gefürchteten Rezidivierungen vermeiden. Für eine therapeutische Bekämpfung dürfte nach alledem eine Normierung des Blut-pH-Wertes auf den für das jeweilige Alter maßgeblichen Wert, d. h. die Umstimmung des Körpers, an erster Stelle stehen. Eine solche Normierung ist mit eigens zu diesem Zweck geschaffenen Spezialpräparaten möglich".

Wenn v. Brehmer mit seinem Spezialapparat, dem Hämo-Ionometer, auf das ich noch näher zu sprechen komme, bei Krebskranken (es handelt sich dabei allerdings um Carcinomkranke nach v. Brehmers Auffassung) Alkalosen bis zu einem pH von 8,26 findet, dann drängen sich berechtigterweise die Fragen auf, welche Momente eine so bedeutende Verschiebung im Säure-Basen-Haushalt überhaupt bewirken können, nachdem, wie oben geschildert, die Pufferung des Blutes als nahezu ideal bezeichnet werden kann.

Nach dem Entstehungsmechanismus kann man mit Heilmeyer die Störungen im Säure-Basen-Haushalt wie folgt einteilen. Ob allerdings dabei die von v. Brehmer angegebenen Werte erreicht und für eine längere

Dauer vom Organismus ohne irgendwelche augenfällige Erscheinungen getragen werden, ist sehr fraglich.

Acidosen: 1. CO_2-Acidosen, bedingt durch pathologische Erhöhung des CO_2-Druckes im Blut.
2. Acidosen durch Anwesenheit fixer organischer Säuren, welche die Alkalireserven beschlagnahmen.
3. Acidosen durch Vermehrung der Chlorionen ohne gleichzeitige Vermehrung des Alkalibestandes.

Alkalosen: 1. durch Säuredefizit
a) Verminderung des CO_2-Druckes im arteriellen Blut durch gesteigerte Atmung (Hyperventilationsalkalose).
b) Verminderung der Chlorionen infolge großer Salzsäureverluste durch den Magen.
2. durch Basenüberschuß
a) durch übermäßige Zufuhr von Alkalien.
b) durch mangelnde Ausfuhr infolge Versagens der Regulationsorgane (Nieren).

Was nun den besonderen Fall des Auftretens von Alkalosen betrifft, so besteht darüber eine Reihe von Literaturangaben: Reding's theoretische Vorstellungen schließen sich an die Versuche von J. Loeb über die Parthogenese des Seeigeleies an. Alkalische Reaktion, verhältnismäßig hohe Konzentration an K-Ionen und verhältnismäßig niedrige Konzentration an Ca-Ionen sollen zu den unentbehrlichen Bedingungen der Zellteilung gehören. Reding verfolgte deshalb im Blut Krebskranker neben der Blutreaktion unter anderem auch den Ca-Spiegel. Er fand bei unbehandelten Krebskranken seinen Erwartungen entsprechend neben einer Erniedrigung der Konzentration an $Ca^{\cdot\cdot}$ eine Verschiebung der Blutreaktion in Richtung Alkalose. Die beobachteten Alkalosen liegen zwischen pH 7,42—7,57, seine Normalwerte zwischen pH 7,33—7,39. Schreus hält eine Erhöhung seines durchschnittlichen Normalwertes von pH 7,38—7,425 für ein auf Krebs hinweisendes Symptom.

Benetato und Benetato-Modrol untersuchten 27 normale und 48 Krebskranke. Die Normalwerte lagen zwischen pH 7,32—7,38, die Werte der Krebskranken zwischen pH 7,21—7,52. Jedoch zeigten nur 20% der Krebskranken einen pH-Wert, der von den Autoren als Alkalosewert angesprochen wird. Die übrigen 80% verteilen sich folgendermaßen: 30% acidotisch und 50% normal.

v. Wendt findet bei Krebs Alkalosen bis zu pH 7,6. Sannié und Peyre untersuchten 25 Krebskranke, sie fanden kompensierte Alkalosen mit nur wenig erhöhtem pH. Nach Urbeano ist das Mineralienglaichgewicht im Blut Krebskranker weitgehend gestört, die aktuelle Reaktion aber unverändert. Sie schwankt zwischen pH 7,27—7,44. Von Michaelis und Davidoff wurden 2 Krebskranke untersucht. Der pH-Gehalt des Blutes war 7,41. Schließlich mag noch erwähnt sein, daß es Autoren gibt, die bei Krebs eine, meist kompensierte, Acidose feststellen. Schneider und Achelis gaben Werte bis zu 7,25 an; ferner Louros und Gässner mit den gleichen Werten.

Bei dieser Sachlage erscheint das Studium der pH-Werte interessanter als das der Tumoren selbst. Die folgende Tabelle zeigt, daß die Fragestellung, ob Alkalose oder Acidose, dennoch keineswegs eindeutig beantwortet wurde, daß aber die Mehrzahl der Untersucher in neuerer Zeit doch eine Alkalose annimmt.

Tabelle 1

Autor	Substrat	Ergebnis
Moore und Wilson	Menschl. Serum	Alkalose
Sturrock	„	Alkalose
Corran und Lewis	Menschl. Blut	normal
Myers, Schmitz und Books	„	normal
Peyre und Sannié	„	uncharakteristisch
Roffo und Correa	Menschl. Serum	Alkalose, zunehmend mit Tumorwachstum
Slosse und Reding	Menschl. Plasma	Alkalose (7,48)
Weiß, Sümegy und Udvardy	„	Alkalose, Durchschnitt 7,66
Schneider und Achelis	„	Acidose (7,25–7,44)
Louros	„	Acidose, leicht
Schreus	Menschl. Blut	Alkalose, leicht (7,43)
Guthmann und Wirz	„	Anfangs Acidose, gegen Ende Alkalose

Tab. 2

Autor	Substrat	Ergebnis
Baumann	Menschl. art. Vollblut	Alkalose
Des Ligneris	Roussa: Blut	Alkalose, anfangs Acidose, später
Ely	Menschl. Blut	uncharakteristisch
Dickinson und Havard	Menschl. A. radialis Blut	uncharakteristisch (13 Kontrollen)
Reding	Menschl. Plasma	Alkalose (7,38–7,44)
Lasch und Lustig	Brown-Pearce Kaninchen: Plasma	normal

Die für die pH-Verschiebung als ursächlich zu betrachtenden Momente sind naturgemäß verschieden, je nach der Richtung der von den Autoren gefundenen Abweichung. Reding gibt für die von ihm gefundene Alkalose keine substantielle Grundlage an, sondern versucht sie als Ausdruck einer Disposition zu werten, eine Auffassung, die er dadurch zu stützen sucht, daß er nach seinen Untersuchungen auch bei gesunden Mitgliedern aus krebsbelasteten Familien eine leichte Alkalose findet.

Eine ausgesprochene Alkalose erklären Roffo und Correa mit dem gesteigerten hydrolytischen Zerfall der Eiweißkörper und mit einer hierauf eintretenden Vermehrung der freien alkalischen Komplexe. Rémond, Sendrail und Lasalle haben demgegenüber bewiesen, daß das Blut der Carcinomkranken ausgesprochen sauer ist und daß die Acidose nur dann aufhört, wenn die Geschwulst extirpiert wird. Es muß allerdings zugegeben werden, daß diese Autoren eine Abnahme des Blut-

calciums beobachteten, was einer Herabsetzung der Acidose gleichbedeutend wäre.

Es ist interessant, festzustellen, welche relativ „hohen" alkalische Werte von Weiss, Sümegy und Udvardy gefunden wurden, nachdem sie bei einwandfreien Ca-Fällen die Untersuchungen durchführten, ständig unter den gleichen Bedingungen und unter der Voraussetzung, daß die Patienten vorher keine Medikamente zu sich nahmen, welche die Werte hätten beeinflussen können.

In nebenstehender Tabelle die Ergebnisse, der von Weiss, Sümegy und Udvardy durchgeführten Untersuchungen.

Tab. 3

Nr.	Name	Diagnose	Blut-pH
2	M. J.	Cc. Mammae recid.	7,56
3	K. J.	„ ventriculi	7,65
6	R. R.	„ ovarii	7,62
13	B. G.	„ oesophagi	7,74
14	B. J.	„ mammae	7,65
16	G. J.	„ uteri	7,65
17	J. R.	„ uteri	7,61
18	E. L.	„ uteri	7,64
21	Sch. J.	„ uteri	7,69
22	L. A.	„ uteri	7,67
23	K. J.	„ vulvae	7,67
24	P. B.	„ colli	7,71
25	V. J.	„ uteri	7,59
26	U. J.	„ mammae	7,65
29	K. A.	„ univers. metastat.	7,65

Nach den Angaben der Autoren entspricht die obere Grenze der physiologischen Alkalose den Werten 7,54 bis 7,64. An Hand der durchgeführten Versuche ziehen sie aus ihren Untersuchungen den Schluß, daß die Blutreaktion der Carcinomkranken gegenüber der Norm nach der alkalischen Richtung verschoben ist. Es erhebt sich nun berechtigterweise die Frage: Haben wir den Grund der Alkalose in einer eingeengten Nierenfunktion, deren Folge die Retention von HCO_3-Ionen im Organismus wäre zu suchen, oder finden wir uns wahrscheinlich einer auf primärem Wege z. B. infolge der bösartigen Epithelwucherung entstandenen alkalischen Reaktion der Körpergewebe gegenüber?

Auf Grund eingehender Nierenfunktionsprüfungen kommen Weiss, Sümegy und Udvardy zu dem Ergebnis: In einem Teil der Fälle ist die mangelhafte Nierenfunktion tatsächlich nachweisbar, wogegen kleinere oder größere Störungen des Wasserstoffwechsels beinahe in jedem Fall festgestellt werden konnten. Auf diese Weise erhält die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts gegen die alkalische Richtung bei Carcinomkranken zum Teil eine Erklärung. Zweifellos ist aber, daß die Alkalose bei einem großen Teil der Kranken mit alledem nicht gedeutet werden kann.

Einen auftretenden Unterschied des pH-Gehaltes zwischen arteriellem und venösen Blut gibt Hasselbalch zu höchstens 0,02 pH an, sodaß für die Auslegung der Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration nach Richtung Alkalose oder Acidose in den beiden verschiedenen Blutarten keine eigenen Ursachen gesucht werden müssen. Auch die für den subcutanen Gewebssaft ermittelte Reaktion stimmt mit der des Blutes sehr gut überein.

v. Wendt, Helsingfors, der in dem Artikel „Biochemische Gesichtspunkte in der Carcinomfrage“ [1]) zu diesem interessanten Problem Stellung nimmt, besagt, daß eine wichtige theoretische Voraussetzung für eine andauernde Verschiebung des pH-Wertes des Blutes in alkalischer Richtung eine relative Vermehrung der Kationen der roten Blutkörperchen ist. Dabei möchte ich eines nicht unerwähnt lassen und es gleich hier vorwegnehmen, daß nämlich die Beobachtungen, die von den meisten Autoren erzielt werden, sich auf die Verhältnisse in vitro beziehen und diese nur als Fingerzeig für die Verhältnisse in vivo aufgefaßt werden können. Wir können also nicht damit rechnen, daß z. B. die pH-Werte für die Krebsentwicklung in vitro genau für die Verhältnisse in vivo zutreffen werden.

Was die Veränderung der pH anlangt, so muß betont werden, daß nicht einmal die experimentelle Forschung bis zur Stunde zu einem eindeutigen Ergebnis in dieser Frage gekommen ist, denn es gibt, wie bereits ausgeführt wurde, sowohl Forscher, die im Blut Krebskranker eine Verschiebung nach der alkalischen, als solche, die eine Verschiebung nach der acidotischen Seite hin gefunden haben. Gegenwärtig ist die erstere Auffassung die herrschende. Auf Grund dieser Anschauung fühlte sich wohl F. Fischer in einer seiner letzten Untersuchungen zu folgendem Satz veranlaßt: „Der Punkt des optimalen Wachstums liegt bei Carcinomzellen mindestens nicht weiter nach der sauren Seite wie bei normalen Zellen“.

H. Guthmann und P. Wirz sind es, die sich ebenfalls neben vielen anderen Forschern mit diesem Problem befaßten und da diese glauben, daß zu Beginn der Krebserkrankung eine Acidose besteht, die sich bei fortschreitendem Prozeß der Alkalose zuwendet, gebe ich im folgenden das Ergebnis ihrer Untersuchungen, das mir von äußerstem Interesse scheint, wieder:

„Es zeigt sich, daß gegenüber dem Normaldurchschnittswert von 7,46 bei den Carcinomen I. und II. Grades eine leichte Verschiebung nach der sauren Seite besteht, daß aber bei weiterer Ausbreitung des Carcinoms eine deutliche Veränderung im Sinne einer Verschiebung des Durchschnittswertes nach der alkalischen Seite eintritt. Noch ausgesprochener ist diese Vergrößerung des pH-Wertes bei Recidiven, also bei Fällen, die wahrscheinlich eine ausgesprochen geringe Abwehrreaktion gegen das Carcinom besitzen müssen. Diese Tatsache der Verschiebung nach der alkalischen Seite geht aus den gemessenen pH-Werten hervor.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß bei carcinomkranken Frauen im ganzen eine geringe Verschiebung des pH-Wertes nach der sauren Seite besteht, daß sich aber bei Fortschreiten des Prozesses eine Zunahme der Alkalität des Blutes nachweisen läßt. Dieses Resultat widerlegt die Auffassung von Chambers, Roffo, Correa und Reding, daß schon bei beginnendem Carcinom eine inkompensierte Alkalose besteht, ja die ursprüngliche Alkalose sogar die Ursache der Carcinomentstehung sei. Bei der Deutung des ursprünglichen Zustandes muß man von der Einstellung ausgehen, daß bei gleichbleibender Wasserstoffionenkonzentration eine primäre Herabsetzung des Alkaligehaltes einer kompensierten Acidose, eine Verminderung der CO_2-Spannung einer kompensierten Alkalose entspricht. Da nun für das Blut Carcinomatöser eine Herabsetzung der Alkalireserve nachgewiesen ist (Gaessler und Louros), so kommt man zu der Deutung der Ergebnisse, daß eine nicht nur kompensierte, sondern sogar überkompensierte Acidose vorliegt. Die Herabsetzung der Alkalireserve ist ebenfalls ohne weiteres verständlich, wenn man daran denkt, daß infolge des starken Eiweißzerfalles und Aufbaues doch sicher eine Zunahme des Säuregehalts im Blute besteht“.

1) Die Med. Welt. 1928, 1297.

Zum Vergleich möchte ich nun einige instruktive Zahlen aus den Ergebnissen von Ely bringen, der neben Krebskranken auch Patienten mit anderen Krankheitserscheinungen untersucht hat. Es ist dabei von Wichtigkeit, daß Ely auch 33 gesunde Menschen zu seinen Untersuchungen herangezogen hat, deren pH er, abhängig von der körperlichen Tätigkeit, bestimmt hat. Nach diesem Autor zeigten:

14 Gesunde in Ruhe	ein pH von 7,35—7,39
19 Gesunde in Arbeit	ein pH von 7,31—7,39
7 Hautkrebse	ein pH von 7,35—7,40
21 innere Krebse	ein pH von 7,40—7,48
16 behandelte Krebse	ein pH von 7,31—7,55
14 benigne Tumoren	ein pH von 7,40—7,45
12 Frakturen	ein pH von 7,34—7,48
35 verschiedene Krankheiten	ein pH von 7,31—7,48

Es liegen alle Werte somit in der Neutralzone, in der nach v. Brehmer Krebs nicht entstehen kann. Kein einziger Wert liegt in der von v. Brehmer behaupteten „Krebsgefahrenzone" von pH 7,6—8,26. Wenn bei infausten Fällen die Alkalose stärker ausgesprochen ist, so dürfte dies wohl auf den weiter vorgeschrittenen Krankheitsprozeß zurückzuführen sein, denn eine starke ansteigende Alkalose ist beim Menschen für die Malignität eines Tumors symptomatisch. Die zunehmende Malignität mit der einsetzenden Kachexie ist die Ursache der hohen Alkalose, das vorhandene Blut-pH aber eine Folgeerscheinung des geschädigten Stoffwechsels. Es erscheint daher einigermaßen abwegig, durch eine künstliche Beeinflussung einer Folgeerscheinung eine Ursache beeinflussen zu wollen, durch eine Modifizierung des pH-Gehaltes des Blutes den Krebs heilen zu wollen. „Ebensowenig wie man durch Fixierung eines fallenden Körpers die Fallgesetze abzuschaffen vermag, ebensowenig vermag man mit v. Brehmer den Krebs durch Fixierung des Blut-pH-Gehaltes auf eine zwar schön klingende, aber nicht vorhandene ‚Neutralzone' zu heilen". (Collier).

Da der Organismus seine aktuellen Blut-pH-Zahlen, von ganz geringen und meist nur ganz kurzdauernden Verschiebungen innerhalb der biologischen Grenzen abgesehen, bis zum Äußersten aufrechterhält und eine gröbere Verschiebung noch dazu auf längere Zeit ein Zeichen einer schweren Dekompensation ist, die mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist, kann eine Stoffwechselstörung im Sinne der Alkalose oder Acidose aus den pH-Zahlen des Blutes nicht abgelesen werden.

In den bisherigen Ausführungen war immer nur von einer Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut die Rede; der Begriff der Alkalireserve wurde dabei noch sehr wenig erörtert, obwohl doch die Alkalireserve in enger Beziehung zu dem pH-Gehalt des Blutes steht. Ich habe die Erörterung dieses Faktors absichtlich so weit hinausgeschoben, da auch v. Brehmer auf diesen Punkt sehr wenig eingeht und diese Arbeit vor allem der Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut bei Krebskranken gedacht ist.

Bevor ich im folgenden Kapitel auf die Verschiebung der Blutreaktion im bestrahlten, lebenden Organismus eingehe, möchte ich kurz auf die Bedeutung der Alkalireserve nach Schreus eingehen.

Eigene Untersuchungen von Schreus bestätigen, daß die aktuelle Reaktion im Blut Carcinomkranker nach der alkalischen Seite hin verschoben ist. Die Messungen ergeben ein pH von durchschnittlich 7,43 bei Carcinomkranken gegen 7,38 beim Gesunden. Die Werte für die Alkalireserve sind dagegen nicht vermindert, sondern eher im Durchschnitt etwas erhöht. Im großen und ganzen kann man jedoch sagen, daß die Einzel- und Durchschnittswerte der Alkalireserve durchaus dem Normalwert entsprechen. Die

Untersuchungen von Schreus zeigen weiterhin, daß es durch säuernde Behandlung gelingt, die Alkalireserve herabzusetzen, daß aber das pH dabei nicht heruntergeht. Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint also der Fehlschlag der Säurebehandlung des Carcinoms (Watermann) darin zu liegen, daß eine Beeinflussung der Alkalose auf diese Weise nicht erzielt wird.

Wie oben erwähnt möchte ich im folgenden Abschnitt die Verschiebung der Blutreaktion im bestrahlten, lebenden Organismus schildern. In dieser Hinsicht hat Kroetz wertvolle Beiträge geleistet, indem er bei Carcinomträgern die Beeinflussung des Organismus durch Einwirkung von kurzwelligem Licht näher untersuchte. Kroetz fand im Blut des linken Herzens bezw. der a. femoralis bei Kaninchen und Hunden in je einem Fall eine Mehrphasigkeit der Reaktionsverschiebung des Blutes. In der ersten Stunde nach der Bestrahlung bestand eine leichte Säurung (pH-Abnahme 0,03 bezw. 0,02), nach 24 Stunden hatte die Reaktion nach der alkalischen Seite hin umgeschlagen. Die alkalische Phase allein, ohne vorausgegangene acidotische Verschiebung, wurde bei je einem weiteren Kaninchen bezw. Hund angetroffen.

Da in den Versuchen am Menschen dieselbe Zweiphasigkeit wiederkehrte (Hirsch und Petersen, Kroetz), wurde ihr Fehlen in einem Teil der Fälle mit der Flüchtigkeit des acidotischen Stadiums und mit ungünstiger Wahl des Zeitpunktes der Blutuntersuchung erklärt. Kroetz kommt auf Grund seiner Arbeiten zu folgendem Ergebnis: Die Wirkung kurzwelliger Strahlen auf die Blutreaktion ist einheitlich und unabhängig von der Wellenlänge. Prinzipiell ist aber zu unterscheiden zwischen der Wirkung der Strahlung auf die Bluteiweißkörper bezw. auf das Blut in vitro und in vivo. Im ersteren Fall wird durch Bestrahlung mit großen Dosen eine Säurung hervorgerufen. Bestrahlung des lebenden Organismus dagegen vermindert in der ersten Stunde nach der Bestrahlung die Alkalität des Blutes, d. h. es ist eine Verschiebung nach der acidotischen Seite zu erkennen. Nach spätestens 24 Stunden aber ist der Ausgangswert nicht nur wieder erreicht, sondern meist sogar nach der alkalischen Seite überschritten, ein Zustand, der noch tagelang weiter bestehen kann. Bei kleinen und mittleren Dosen läßt sich die Acidose nach der Bestrahlung nicht nachweisen. Entsprechend verhalten sich CO_2-Spannung und Kohlensäurebindungsvermögen. Die alveolare bezw. arterielle Kohlensäurespannung fällt nach der Bestrahlung stets ab. Das Ursprüngliche dabei ist die Strahleneinwirkung auf die Zelle und die dabei entstehenden Umlagerungen in den hochmolekularen Eiweißverbindungen und das Auftreten von Abbauprodukten aus denselben (Holthusen).

Auch H. Guthmann und P. Wirz haben in dieser Richtung Untersuchungen angestellt und haben sich dabei weiterhin der Frage zugewendet, ob der Einfluß der Bestrahlung auf die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes tatsächlich unabhängig von der Wellenlänge ist.

Nach Kroetz müßte nach Ultraviolettlichtbehandlung die Alkalescenz des Blutes zuerst abnehmen, um dann später anzusteigen, da es sich bezüglich der Hautbeteiligung um große Dosen handelt, und nur nach Verabreichung größerer Dosen die Acidosewirkung in Erscheinung tritt. Die Versuche der beiden Autoren ergaben, daß die Blutreaktion 6 und 24 Stunden nach der Bestrahlung mit Ultraviolettlicht alkalischer war, als vor der Behandlung. Die Alkalose erreichte durchschnittlich ihren Höhepunkt schon nach 6 Stunden. Jedenfalls wurde unter Einhaltung der wie bei der Röntgenbestrahlung angewendeten Zeit der Entnahme in keinem Fall eine acidotische Verschiebung beobachtet. H. Guthmann und P. Wirz fassen ihre Ergebnisse bezüglich der Strahleneinwirkung zusammen und erhalten die Zweiphasigkeit der Röntgenstrahlungswirkung bestätigt. Bestrahlung des

ganzen Körpers mit Ultraviolettlicht steigert die Alkalescenz des Blutes direkt, ohne daß sich innerhalb einer Zeit von 6 Stunden eine Acidose erkennen ließe. Man kommt zu dem Ergebnis, daß die acidotische Verschiebung nach Röntgenbestrahlung eine primäre Reaktion durch die Einwirkung der Strahlen auf die tiefergelegenen Zellen (Bindegewebe) und direkt auf das Blut ist. Die Alkalose tritt dann erst sekundär auf. Jedenfalls besteht eine Abhängigkeit der Blutreaktion bei der Bestrahlung mit Licht verschiedener Wellenlängen.

H. Guthmann und P. Wirz fassen zusammen:

1. Gegenüber normalen Fällen zeigt sich bei beginnenden Carcinomen eine Verschiebung des pH-Wertes nach der sauren Seite.
2. Mit zunehmender Ausbreitung des Carcinoms wird eine Verschiebung nach der alkalischen Seite beobachtet.
3. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß es sich bei dieser Verschiebung nach der alkalischen Seite um eine kompensierte bezw. überkompensierte Acidose handelt.
4. Der Einfluß der Röntgenstrahlenwirkung in therapeutischer Dosis auf die pH-Werte im Blut Carcinomatöser wird im zeitlichen Verlauf nach 6 bezw. 24 Stunden nach der Bestrahlung untersucht und zunächst als nach der sauren und später nach der alkalischen Seite verschoben gefunden.
5. Bei der Ultraviolettbelichtung von Personen mit ganz leichten, fast geheilten Adnexiditen wird eine primäre Acidose vermißt und sofort eine Alkalose nachgewiesen.
6. Auf Grund der Untersuchungen und im Hinblick auf die verschiedenen physikalisch-biologischen Unterschiede in der Beteiligung der Haut einerseits und der tiefergelegenen Zellen andrerseits wird auf einen verschiedenen biologischen Wirkungsmechanismus der Röntgen- und Ultraviolettstrahlen auf den pH-Wert des Blutes geschlossen.

Die bedeutendsten Untersuchungen und wertvollsten Ergebnisse hat wohl Reding, Brüssel, an Hand seiner exakten Forschungen mitgeteilt. In einem Sonderabdruck aus der „Strahlentherapie" erfahren wir aus seinen Aufzeichnungen folgendes:

„Die Untersuchungen über die allgemeinen Veränderungen haben neben dem eigentlichen physiologischen Interesse noch eine besondere Bedeutung dadurch, daß man sich den Vorgang der direkten Strahlenschädigung oder Strahlenabtötung der malignen Zelle kaum vorzustellen vermag.

Die meisten Autoren (Caspari, Dominici, Roffo, Sokoloff, Murphy u. a.) schreiben der Strahlung eine doppelte Wirkung zu, eine direkte auf die maligne Zelle und eine indirekte über das humorale Milieu. Laborde und Roffo fassen ihre Meinung sehr gut dahin zusammen, daß die Strahlen eine Störung des kolloidalen Gleichgewichts auslösen und physiko-chemische Veränderungen des Milieus herbeiführen, die den histologischen Veränderungen, welche den Endeffekt der Strahlenwirkung bilden, vorangehen.

Die Wirkung der Bestrahlung auf die Reaktion der Körpersäfte (humor) ist wichtig, denn man weiß, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Milieus die Zellteilung wesentlich beeinflußt.

Im allgemeinen wird beim Menschen und beim normalen Tier eine Acidosis festgestellt, die in den ersten Stunden nach der Bestrahlung auftritt; ihr folgt nach 24 oder 48 Stunden eine Alkalose von längerer Dauer. Slosse und Reding haben als erste seit 1927 die Reaktionsschwankungen beim Krebskranken studiert und ihre Beziehungen zum therapeutischen Effekt aufgezeigt. Ihre Versuche zeigten, daß eine durch die Bestrahlung

erzielte Heilung oder ausgesprochene Besserung von einem deutlichen und anhaltenden Rückgang des Säure-Basen-Gleichgewichts zur Norm begleitet wird, während sich bei erfolgloser Bestrahlung die pathologischen Veränderungen verschärfen. Diese Schlußfolgerung ist umso bemerkenswerter, als die operativ geheilten Krebskranken keinerlei wesentliche Änderung dieser humoralen Störungen aufweisen.

Reding zeigt an Hand von Beispielen zwei verschiedene Phasen der Reaktion, nämlich einen Abfall des pH von 0,02—0,05 in den allerersten Stunden nach der Bestrahlung, auf die 24—48 Stunden später ein alkalischer Stoß von längerer Dauer folgt, der je nach der günstigen oder ungünstigen Wirkung der Bestrahlung wieder auf die Norm zurückgeht oder anhält. Aus den Versuchen von Liechti, Nagath und Keller, Koplansky und Soloweitschik, ferner Goldfeder geht hervor, daß den Plasmaveränderungen eine ebensolche doppelphasige intrazelluläre pH-Reaktion folgt.

Diese Reaktionsschwankungen sind keineswegs auf eine spezifische Wirkung der Bestrahlung auf den Tumor zurückzuführen, denn sie kommen auch bei gesunden Personen vor, ebenso bei Krebskranken, die an anderen Körperstellen als dem Tumor bestrahlt wurden und sogar nach operativer Entfernung des Tumors.

Schlußfolgerung:

„Die Schwankungen des pH-Gehaltes und der Glykoregulation laufen also mit den erzielten therapeutischen Wirkungen parallel und haben daher einen gewissen prognostischen Wert. Diese Schwankungen hängen nicht von der Bestrahlung des Tumors ab".

Hussey fand nach einer massiven Röntgenbestrahlung eine nach der alkalischen Richtung verschobene Blutreaktion. Die Zunahme des pH war eine Stunde nach Beendigung der Bestrahlung am geringsten (pH 0,04), nach 3 Stunden betrug sie 0,11, nach 24 Stunden 0,18, nach 48 Stunden 0,14. Die erhöhte Alkalinität des Blutes wurde verhältnismäßig lange festgehalten, noch nach 14 Tagen war das Blut um pH 0,06 bezw. 0,02 alkalischer als in der Vorperiode.

Balderrey und Barkus glauben an Hand von Versuchen gefunden zu haben, daß durch die Lichtenergie der unfiltrierten Sonnenstrahlung das Blut eine leichte Zunahme seines Alkalinitätsgrades erfahre.

Wie steht es dabei im bestrahlten Organismus um die Kohlensäurebindungsfähigkeit und um die Bewegung der Anionen- und Kationenbilanz im Blutserum?

Allgemein ist die Auffassung berechtigt, daß das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes unter Strahleneinfluß doppeltgerichtete Bewegungen erleidet, die in der ersten Nachwirkungsstunde häufig einer Hypokapnie, manchmal aber auch einer Hyperkapnie entsprechen, in den späteren Stunden und Tagen der Strahlennachwirkung hingegen mit recht großer Regelmäßigkeit und mit bemerkenswerter zeitlicher Konstanz im Sinne einer ausgesprochenen Hyperkapnie gerichtet sind.

Der Strahleneinfluß führt zu gewaltigen Bewegungen des Säure-Basen-Verhältnisses im Serum, zu einer ausgiebigen Transmineralisation im Körper. Das hypokapnische Frühstadium ist durch einen vermehrten Säureeinstrom in das Blut gekennzeichnet, das alkalotische Spät- und Dauerstadium durch eine überschießende Kompensationsleistung des basennachschiebenden Gewebes.

Meßtechnik und eigene Messungen.

Im 2. Teil dieser Arbeit möchte ich nun die Methode beschreiben, nach der v. Brehmer seine Messungen durchgeführt hat und der auch ich mich bei nahezu 150 Untersuchungen bediente. Bevor ich auf die Schilderung des

v. Brehmerschen „Haemo-Ionometers" näher eingehe und bevor ich an Hand meiner erzielten Meßergebnisse zu der ganzen Darstellung Brehmers Stellung nehme, möchte ich auf die „geschichtliche Entwicklung der v. Brehmerschen Methoden" doch noch etwas näher eingehen. Allgemein setze ich voraus, daß die klassische Meßtechnik heute zur Bestimmung des pH-Gehaltes drei Methoden kennt.

1. Nach der tonometrischen wird die Wasserstoffionenkonzentration nach der Hendersonschen Gleichung, die sich aus dem Massenwirkungsgesetz ableitet, berechnet. Sie lautet:

$$[H^{\cdot}] = K \cdot \frac{CO_2 \cdot \text{gelöst}}{CO_2 \text{ Bikarbonat}} \cdot d$$

Physikalisch werden Gesamtkohlensäure und CO_2-Bindungsvermögen bestimmt, letzteres bei verschiedenen Drucken. Gelöste CO_2 und Bicarbonat lassen sich dann rechnerisch ermitteln, der Wert von K_{CO_2} (Dissoziationskonstante der CO_2) und seine Abhängigkeit von Aktivitätskoeffizienten anderer in der Lösung anwesender Elektrolyte (ausgedrückt durch d) ist nach den sorgfältigsten Bestimmungen neuerer Autoren, Hastings, Sendroy und van Slyke gesichert.

2. Die kolometrische Methode ist noch neuerdings für die Zwecke der Blut-pH-Bestimmung von Shock, Hastings und Baird zu äußerster Feinheit und bequemer Anwendbarkeit entwickelt. Naturgemäß kann mit ihr nur Plasma oder Serum, nicht Vollblut gemessen werden. Ein Fehler kann hierin aber nicht zu suchen sein, da alle Bestandteile des Blutes im Reaktionsgleichgewicht stehen müssen. Höber sagt zu diesem Punkt: „Die Eiweißanwesenheit bedingt es, daß für gewisse Reaktionsgebiete überhaupt keine ganz einwandfreien Indikatoren existieren".

3. Die elektrometrische Methode verdient am meisten Interesse, da sie in noch zu besprechender Modifikation von v. Brehmer angewandt wurde. Der Grad ihrer Exaktheit läßt sich so weit steigern, daß bei Konstanz von Druck und Temperatur der Fehler des gemessenen pH-Wertes erst in der 3. Dezimale liegt.

Die Ergebnisse dieser 3 Methoden stimmen untereinander recht gut überein. Sollten sie dennoch unrichtig sein, so ist der Angriff auf sie nur von der Seite einer ungeeigneten Behandlung des Blutes aus denkbar. Es muß bei der guten Übereinstimmung allen drei Versuchen der gleiche Fehler anhaften; das ist auch der Punkt, an dem von Brehmer angesetzt hat. Wird das Blut ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen der Vene entnommen, so sind CO_2-Verluste unvermeidbar. Ein Entweichen der CO_2 kann natürlich das pH der Blutprobe weitgehend beeinflussen, doch wirkt sich dies nur in einseitiger Richtung aus; die Reaktion kann alkalischer, niemals saurer werden. Wenn also v. Brehmer, um CO_2-Verluste zu vermeiden, intravenös mißt, so könnten die Durchschnittswerte der von ihm bestimmten Blutreaktionen nur niedriger liegen als die bisher bekannten, jedoch niemals höher. v. Brehmer begnügt sich denn auch zur Erklärung seiner intravenösen Meßergebnisse nicht damit, daß er mit der Erhaltung des ursprünglichen Gleichgewichts $\frac{CO_2 \text{ gelöst}}{\text{Bicarbonat}}$ einfach die Erhaltung der ursprünglichen Wasserstoffionenkonzentration annimmt, sondern er entwickelt kompliziertere Vorstellungen." Bei dem Versuch, die gesamte CO_2 vor der Messung aus dem Blut auszutreiben oder die CO_2-Spannung durch Zufuhr von CO_2 zu normieren, um den CO_2-Faktor auszuschalten, fällt das chemische Gleichgewicht der Einzelbestandteile in sich zusammen, es entstehen Fehlwerte". Dieses durch CO_2-Verluste bewirkte Zusammenfallen des chemischen Gleich-

gewichts soll also die Verfälschung der richtigen Werte v. Brehmers in die anerkannten, aber angeblich falschen der Literatur erklären, wobei dann die Verfälschungen einmal von der sauren Seite, das andere Mal von der alkalischen Seite her bei dem Mittelwert von pH 7,33 zusammentreffen!!

Nach der v. Brehmerschen Theorie „bleibt also nichts Anderes übrig, um zu einwandfreien Blut-pH-Werten zu kommen, als eine Methode zu finden, die pH-Konzentration direkt im Körper zu messen". Das ist wohl unzutreffend oder zum mindesten weit übertrieben. Dieser obigen Überlegung stellen sich folgende Vorbehalte gegenüber:

Als erstes sei hier die Strömung des Blutes genannt. Es ist nämlich keineswegs gleichgültig, ob man in einem bewegten oder ruhenden Elektrolyten mißt. Wahrscheinlich wird das zu messende Potential durch eine elektrische Doppelschicht an der Elektrodenoberfläche bestimmt. v. Brehmer begnügt sich allerdings mit der Feststellung, „daß die Stromgeschwindigkeit für die pH-Messung praktisch gleich Null sein dürfte".

2. Es ist in Anrechnung zu stellen, daß der O_2-Gehalt des Blutes auf das Potential einer intravenös messenden Elektrode störend wirkt. Wenn auch die O_2-Spannung des venösen Blutes sehr gering ist und die von v. Brehmer benutzte Pd-Elektrode (heute ist es die „Haemoven-Nadel") relativ unempfindlich dagegen ist, darf doch nicht übersehen werden, daß die im Blut vorhandenen Mengen an O_2 wegen der Gegenwart des Haemoglobins sehr groß sind und daß durch die Strömung immer neues Hb an der Elektrode vorbeigeführt wird. Um ein einwandfreies Potential zu erreichen, ist es deshalb vorzuziehen, im ruhenden Blute das Oxy-Hb durch Sättigung mit H_2 zu reduzieren.

3. Das Potential einer Elektrode, die auf H_2 oder O_2 reagiert, wird auch beeinflußt durch sogenannte Redox-Systeme. Ihr störender Einfluß kann gleichfalls durch die im ruhenden Blute mögliche Sättigung mit H_2 und die Reduktion der Oxydationsstufe an der Elektrodenoberfläche auf ein Minimum gedrückt werden.

4. Das intravenöse Messen geschieht nach v. Brehmer in der Weise, daß der elektrische Strom aus der Elektrodenoberfläche in das Blut und damit in den Körper eindringt und von der Hautoberfläche abgeleitet wird.

Das Problem der Brehmerschen Untersuchungen läuft darauf hinaus, Messungen im Körper durchzuführen, d. h. in dem im Körper strömenden Blute, das durch keinerlei Entnahme, Zusätze- oder Vorbehandlung im Gleichgewicht gestört ist. Die dabei zu den ersten Versuchen benützten Nadeln zur Bestimmung des pH im strömenden Blut waren Elektroden, die eine Legierung von Pd und Ag darstellten. Dabei sollte ein höherer Prozentgehalt an Ag das ablehnende Verhalten des unvorbehandelten Pd-Metalls gegenüber der Aufnahme von H_2-Gas günstig beeinflussen. Über das Ergebnis der ausgeführten Versuche ist jedoch zu sagen, daß das Messen mit Pd-H_2-Elektroden von 2 Gefahren bedroht ist: der Überspannung und der Inaktivität. Die überspannte Elektrode mißt zu alkalisch, die mehr oder weniger inaktive zu sauer. Die möglichen Fehler können nach beiden Seiten sehr wohl eine Größenordnung erreichen, die den Abweichungen entspricht, die zwischen den Blut-pH-Werten v. Brehmers und den anerkannten der Literatur bestehen.

So gut die wohlgemeinten Vorschläge v. Brehmers hinsichtlich der Krebserforschung und Krebsbekämpfung auch waren, so wenig günstig stand ihm das Glück bei der vom Reichs und Preußischen Ministerium des Innern angeordneten Nachuntersuchung bei.

Die Nachuntersuchungen im Mai 1935 wurden nicht mit der von v. Brehmer benutzten Pd-Elektrode ausgeführt, sondern mit einer gänzlich anderen, nämlich einer Antimonelektrode. Diese Elektrode wird unter

dem Namen „Haemovenelektrode" von der Fa. Lautenschläger in den Handel gebracht. Nach v. Brehmers eigener Angabe war die Herstellung zuverlässiger Pd-Elektroden nicht wieder geglückt.

Man kann die Antimonelektrode als sog. Elektrode zweiter Art beschreiben. Bei diesen Elektroden stehen diejenigen Ionen, die den Elektrodenvorgang bestimmen, im Gleichgewicht mit einem festen Bodenkörper. Bei der Antimonelektrode haftet dieser Bodenkörper als Sb_2O_3 an der Oberfläche der messenden Nadel. Von diesem elektroneutralen Sb_2O_3 werden positive dreiwertige Antimonionen ($Sb^{\cdot\cdot\cdot}$) in den Elektrolyten entsandt. Die $Sb^{\cdot\cdot\cdot}$ Ionen bestimmen in der für Konzentrationsketten beschriebenen Weise das Potential der Elektrode durch ihre Konzentration. Diese letztere ist wieder über das „Löslichkeitsprodukt", d. h. über das Gleichgewicht:

$$\frac{\text{gelöste } Sb^{\cdot\cdot\cdot}\text{ Ionen}}{\text{fester Bodenkörper}}$$

abhängig von der Reaktion der Lösung. Für eine gegebene $[H^{\cdot}]$ bezw. $[OH^{\cdot}]$ ist nicht nur das Löslichkeitsprodukt, sondern mit ihm auch die Konzentration der Antimonionen eine Konstante. Damit ist das Potential der Elektrode, falls es nicht durch irreversible Vorgänge gestört wird, eindeutig definiert, die Wasserstoffionenkonzentration kann nach Messung der Potentialdifferenz zwischen der Antimonelektrode und einer beliebig zu wählenden „Bezugselektrode" berechnet werden.

Auch bei der Anwendung dieser neuen Nadel gab es verschiedene Bedenken, sodaß man auch hier nicht ernstlich daran denken konnte, die „Haemovennadel" weiterhin zur pH-Messung zu verwenden und Bodforrs und Holmquist schreiben am Schluß ihrer zitierten Arbeit: „Die Verwendung von Antimon zur pH-Bestimmung von Lösungen unbekannter Zusammensetzung ist eo ipso verwerflich".

Es hat eigentlich keinen großen Sinn, sich in einer wissenschaftlichen Abhandlung noch mit einer Sache, die inzwischen bereits amtlich wiederholt nachgeprüft und als definitiv unbrauchbar gekennzeichnet ist, weiter zu befassen. Aus diesem Grunde will ich hier nur noch aus dem Reichsgesundheitsblatt vom 4. 12. 1935 das Ergebnis der Nachprüfung wiedergeben.

„Im Einvernehmen mit dem Herrn Reichs- und Preußischen Minister des Innern wird hierunter das Ergebnis der Nachprüfung der Auffassungen des Herrn Dr. phil. v. Brehmer über das Krebsproblem bekanntgegeben.

Aus dem Gutachten ist zu folgern, daß weder die Feststellbarkeit von Krebserkrankungen noch die Feststellbarkeit von Krebsheilungen mittels der Arbeitsmethoden des Herrn v. Brehmer möglich ist, demnach die dahingehenden Behauptungen keine Berechtigung besitzen.

gez. Prof. Reiter
Präsident des Reichsgesundheitsamtes.

Die unter dem Vorsitz von Prof. Magnus, Berlin, zusammengetretene Kommission gab Reg.-Rat v. Brehmer ausgiebig Gelegenheit, seine Gedankengänge darzulegen, sein Beweismaterial vorzuführen und mit den Mitgliedern der Kommission zu erörtern.

Die Kommission ist auf Grund eines eingehenden Studiums der vorliegenden Untersuchungsberichte und der mündlichen Verhandlung zu folgendem Ergebnis gekommen:

1. Durch die im Reichsgesundheitsamt von Ob.-Reg.-Rat Prof. L. Lange ausgeführten Untersuchungen ist zweifelsfrei nachgewiesen, daß der von v. Brehmer beschriebene Bacillus (S. p.) existiert, daß sich aber keinerlei ursächliche Beziehungen dieses Keimes zur Krebsentstehung haben finden lassen und daß sein Nachweis für die Erkennung des Krebses völlig wertlos ist.

2. In Übereinstimmung mit dem Gutachten von Reg.-Rat Dieckmann wird folgendes festgestellt:

a) Die in der öffentlichen Arbeit des Reg.-Rates v. Brehmer mit einer Palladiumelektrode ausgeführten Messungen des Säuregehaltes des Blutes sind wertlos, weil diese Elektrode ihrem Wesen nach keine definierten Resultate geben kann. Dem hat v. Brehmer in der Besprechung zugestimmt und damit die auf diesen Messungen beruhenden Ergebnisse fallen lassen.

b) Auch in der Methode der noch nicht veröffentlichen Messungen, über die der Kommission ein Bericht vorlag, sind derartige Fehlerquellen enthalten, daß man aus den daraus abgeleiteten Werten für den Säuregehalt des Blutes weder auf eine Abhängigkeit desselben vom Lebensalter noch auf eine solche von vorhandener Krebserkrankung noch auf stattgehabte Bestrahlungsbehandlung schließen kann.

3. Die klinischen Untersuchungen haben ergeben, daß v. Brehmer auf Grund seiner Diagnostik von 52 Kranken 27 als krebskrank bezeichnet hat, von diesen hatten 17 keinen Krebs. Andrerseits hatten 2 von den von ihm als nicht krebskrank bezeichneten Kranken tatsächlich doch einen Krebs. Er behauptete auf Grund seiner Untersuchungen, daß 14 Patienten mit Bestrahlung behandelt worden seien, von diesen sind tatsächlich 10 nicht bestrahlt worden.

4. Auf Grund der Feststellungen zu 1—3 haben wir zu erklären, daß die Untersuchungsmethoden des Reg.-Rates v. Brehmer für die Erkennung des Krebses keinen Wert haben".

Berlin, den 28. Nov. 1935.

gez. Abel, Bodenstein, Hintze, Magnus, Siebeck, Uhlenhuth.

Es erhebt sich nun die Frage, wie der v. Brehmersche Blut-pH-Meßapparat arbeitet, welches das Prinzip seiner Konstruktion ist und was man eigentlich von den ganzen Ergebnissen zu halten hat. Das „Haemo-Ionometer" ist nach dem Prinzip der Poggendorffschen Kompensationsschaltung gebaut, die ich als gut bekannt voraussetze. Im ganzen besteht das zur intravitalen Blut-pH-Bestimmung benützte System aus der schon mehrmals erwähnten Haemovenelektrode, der Kalomelelektrode im Bezug auf das Kettensystem und einem Potentiometer. Es ist möglich, mit dem Apparat entweder die pH-Konzentration z. B. von Vergleichslösungen nach der Chinhydronmethode zu messen und andrerseits durch Umpolung auf das Blut-pH-System die pH-Werte des Blutes zu bestimmen. Die Möglichkeit zur Messung nach der Chinhydronmethode hat nur den Zweck, um die Prüfung und Meßgenauigkeit der Kalomel-Bezugselektrode vorzunehmen.

Die von mir nach Sörensen dargestellten Puffer erwiesen sich in der Bestimmung als durchaus richtig, wenn man sie in Bezug auf die Temperatur, die Sörensen bei seinen Standardlösungen mit 18° Cel. angibt, noch korrigierte.

Es haben die von mir hergestellten Pufferlösungen nach Sörensen (18° Cel.)

bei	einem	Soll-pH	von	5,60	ein	Haben-pH	von	5,58
„	„	„	„	6,48	„	„	„	6,41
„	„	„	„	7,34	„	„	„	7,33
„	„	„	„	7,65	„	„	„	7,66
„	„	„	„	8,04	„	„	„	8,04

ergeben. Ich habe diese Versuche aus diesem Grund angestellt, um neben der Brauchbarkeit der Kalomel-Bezugselektrode die Einteilung der Meßskala in ihren pH- und mV-Bereichen näher zu ergründen, da v. Brehmer auf der gleichen Skala im oberen Abschnitt die mV- und pH-Werte für die

Messungen mit der Haemovenelektrode angegeben hat. Es ist ja nun allerdings noch lange nicht erwiesen, daß bei einer Zuverlässigkeit der pH-Skala für Chinhydron dies auch der Fall für die pH-Skala des Blutes ist und als objektiver Betrachter könnte man bei auffallend hohen alkalischen Blut-pH-Werten (die ich allerdings nicht gefunden habe) der Annahme einer Verschiebung des Meßbereiches in das alkalische Gebiet zuneigen. Voraussetzung wäre dann die absolute Zuverlässigkeit der Haemovennadel, die ich an Hand meiner Erfahrungen auch etwas bezweifle, obwohl sich O. Wünsche im Anschluß an seine Versuche über die Zuverlässigkeit des Meßverfahrens mit dem „Haemo-Ionometer" sehr günstig äußert.

Die rechnerische Ermittlung meiner Haben-pH-Werte ergibt sich dabei nach den dafür geltenden physikalischen Berechnungen wie folgt:

Allgemein lautet die Formel zur mathematischen Bestimmung des pH-Wertes:

$$pH = \frac{0{,}4568 - E}{0{,}0577},$$

wobei 0,4568 V die Differenz von E (Chinhydron 704 mV) und E' (Kalomel 0,2472 V) = 0,4568 V bedeutet.

Allgemein gilt nun für jede Temp.:

$$pH = \frac{0{,}4568 - E}{A},$$

$$\text{wobei } A = \frac{8{,}31 \cdot T}{96494 \cdot 0{,}4343}$$

$$T = 273 + t$$

t = die jeweilige Temperatur ist.

Beispiel:

In meinem Versuch betrug bei einem Soll-pH von 4,62 (18° Cel.) die abgelesene mV-Zahl 185 bei einer Temperatur von 21° Cel.

$$pH = \frac{0{,}4568 - 0{,}1850}{A_{21°}} = \frac{0{,}2718}{A_{21°}}$$

= log. z	0,43425 - 1
- log. n	0,76566 - 2
log. pH	0,66859

= pH 4,66 (21° Cel.)

= 4,62 (18° Cel.)

In einer weiteren Versuchsserie habe ich an Stelle der Chinhydron-Meßelektrode die Haemovennadel eingeführt und dabei die Anordnung der Apparatur gleichbelassen, speziell was die Polung anbetraf. Da nun die Haemovennadel für eine Temperatur von ungefähr 37° geeicht ist, habe ich mittels einer dazu angefertigten Bleischlange und Kalt- und Warmwasserregulierung die Temperatur nahezu auf 37° konstant halten können. Wenn ich bei diesen Versuchen von vorn herein auch nicht die Soll-pH-Werte erwartete, so war mir doch die relative Abweichung der einzelnen Haben-pH-Werte voneinander von großem Interesse. Die gleichen Versuche in derselben Anordnung führte ich dann auch noch bei der Temperatur von 18° Cel. aus.

In der folgenden Tabelle finden sich die bei den Messungen erzielten Werte.

Vorversuche

Tab. 4

Soll - pH n. Chinhydron	Haemovennadel bei 37°	Differenz zw. Chinhydr. und Haemovennadel
5,58	6,15	+ 0,57
6,41	7,18	+ 0,77
7,33	8,03	+ 0,70
7,66	8,33	+ 0,67
8,04	8,71	+ 0,67
	Haemovennadel bei 18°	
6,41	6,04	— 0,37
7,33	6,96	— 0,37
7,66	7,20	— 0,46
8,04	7,56	— 0,48

Nachdem ich diese Versuche abgeschlossen hatte, ging ich an die Ausführung der praktischen Messungen. Diese Messungen habe ich an den Patienten der R-Station neben der C-Station und der Geburtshilflichen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Erlangen vorgenommen. Als gesunde im Sinne von bestimmt krebsfreien „Patienten" hatte ich neben mehreren Berufskameraden noch verschiedene Bekannte gewonnen. Ich möchte es gleich hier erwähnen, daß ich es zwischen meinen Versuchen nicht unterlassen habe, von Zeit zu Zeit die Brauchbarkeit der Kalomelbezugselektrode nachzuprüfen, um wenigstens Fehler in dieser Hinsicht auszuschließen. Um genaue Meßwerte zu erhalten, habe ich peinlichst die Vorschriften von Ingenieur A. Bücheler, dem Mitarbeiter von Brehmer, beachtet.

Vor der Messung wird die Nadel 5 Minuten lang in kochendes, destilliertes Wasser gebracht. Im Anschluß daran ebenfalls im destillierten aber kalten Wasser etwas geschwenkt und noch feucht sachgemäß in die Vene eingeführt, nachdem ich vorher den nicht isolierten Nadelkopf mit Fließpapier trocken getupft hatte. Vorher wird die Hautoberfläche ebenfalls nach Vorschrift vorbereitet. Ungefähr in 5 cm Entfernung von der geplanten Einstichstelle der Nadel wird durch Reiben mit einem in Alkohol und gesättigter KCl-Lösung getränkten Wattebausch die Haut 5 Minuten lang gerieben, bis diese rot ist. Dann wird durch eine Skarifizierung an dieser Stelle ein Blutaustritt hervorgerufen und nach sofortigem Auflegen von mit conc. KCl-Lösung getränkter Watte die Messung durchgeführt. Im Durchschnitt erhielt ich dann nach 3 Minuten einen konstanten Wert, der für die Dauer der Messung anhielt. Nach Berücksichtigung der rektal zu messenden Temperatur konnte dann der Blut-pH-Wert abgelesen werden. Nach der Messung wird die aus der Vene entnommene Nadel in kaltes destilliertes Wasser getaucht, um der Nadel anhaftendes Blut und ev. vorhandene Eiweißreste zu entfernen. Darauf wird die Nadel wieder 5 Minuten lang in kochendes, destilliertes Wasser gebracht und anschließend im kalten, destillierten Wasser geschwenkt und solange dann an der Luft belassen bis die Spitze lufttrocken, d. h. gleichförmig hellgrau erscheint. Ganz lufttrockene Nadeln können dann bis zu weiteren Versuchen in Glashülsen luftdicht verschlossen aufbewahrt werden. Zeigt jedoch die Nadel blanke Stellen oder dunkle Flecken an der Spitze, dann ist sie für weitere Versuche un-

brauchbar und muß zwecks Neubearbeitung an die Fa. Lautenschläger eingesandt werden. Nach v. Brehmers Angabe können bei sachgemäßer Behandlung der Nadeln diese zu 4—5 Messungen verwendet werden.

Ausgehend von der Behauptung v. Brehmers, daß das Blut in der Jugend nach der sauren Seite hin verschoben sei und erst mit zunehmenden Alter sich den alkalischen Werten nähere, habe ich Messungen an vollkommen gesunden, jungen Leuten im Alter von 22—26 Jahren ausgeführt. Ich habe absichtlich nur diese geringe Altersdifferenz mit einer verhältnismäßig hohen Versuchszahl gewählt, um nicht bei einer kritischen Beurteilung der pH-Alterskurve von irgendeinem Zufallsergebnis sprechen zu müssen. Nach v. Brehmer sollte für ein Alter von 22—26 Jahren ein normaler Blut-pH-Gehalt von 6,7—6,9 zu ermitteln sein. Nimmt man jedoch nicht die Normal-Mittelwerte der Altersstufen, sondern bezieht sie bereits auf die Grenzwerte in alkalischer Richtung, so dürfte für obiges Alter nur ein Blut-pH-Gehalt von 7,0—7,2 gemessen werden. Was war nun das Ergebnis meiner Messungen? Ich habe Blut-pH-Werte gemessen, die in einem Intervall von 7,30—7,50 liegen; d. h. nach v. Brehmers Auffassung sind das alles Leute, die im Bezug auf ihr Alter bereits im „Krebsgefahrenfeld" sich befinden!

In der folgenden Tabelle führe ich die Versuchspersonen einzeln auf, eine Stellungnahme zu den einzelnen Ergebnissen bringe ich im Anschluß daran.

Untersuchungen an Gesunden.

Tab. 5

Nr.	Name	Alter	Beruf	Blut - pH	Bemerkungen
1	G.P.	23	cand. theol.	7,30	
2	M.S.	22	cand. chem.	7,33	gemessen: 24.4.37
83	M.S.	22	„	7,38	gemessen: 21.7.37
3	R.S.	24	cand. med.	7,33	
23	E.E.	26	„	7,42	
26	G.V.	23	„	7,40	ausgespr. Rohkostler
39	K.W.	25	cand. theol.	7,39	
53	A.F.	24	Assistent	7,48	
108	G.S.	23	z.Zt.Schütze	7,31	gemessen im Anschluß an eine $1^1/_2$stündige anstrengende Radfahrt
59	A.S.	22	cand. jur.	7,40	
60	F.D.	24	„	7,49	link. Arm gemessen: 14.7.37
61	F.D.	24	„	7,44	recht. Arm gemessen: 14.7.37
62	K.V.	23	cand. med.	7,50 (!)	link. Arm gemessen: 15.7.37
82	K.V.	23	„	7,37	recht. Arm gemessen: 21.7.37

Wie schon näher ausgeführt, besteht die Möglichkeit einer Verschiebung im Säure-Basen-Gleichgewicht durch eine ausgesprochene alkalische oder saure Nahrungsaufnahme. Es könnte somit der pH-Wert von 7,40 bei Versuchsperson Nr. 26 an Hand der ständig zugeführten alkalischen Nahrung zu erklären sein. Wie ist aber bei den Versuchen Nr. 60 und 61 die Verschiebung von 0,05 pH zwischen rechten und linken Arm zu deuten, zumal die Blut-pH-Bestimmungen am gleichen Tag aufeinanderfolgend ausgeführt wurden und somit Einflüsse von exogenen und endogenen Faktoren auf das Blut auszuschließen sind? Auch der Einwand von Zucker und

Capaldi, die an Hand ihrer Messungen mit der Haemovennadel unter Verwendung der v. Brehmerschen Ableitungsmethode im rechten Arm stets saurere Werte erhielten als im linken, daß hier die größere Dicke der Haut an der rechten Fingerbeere schuld sei, ist bei meinen Versuchen hinfällig, da ich durch das Skarifizieren der Haut direkt von Blut zu Blut messe. Obige Autoren schließen aus ihren Versuchen, daß alle intravitalen Messungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blut, wenn keine Korrektur durch eine jeweilige Ableitungsdifferenzbestimmung erfolgt, unrichtig sind, auch dann, wenn die Ableitung nach der v. Brehmerschen Methode durch Skarifizieren der Haut erfolgt.

Zucker und Capaldi glauben einen Fehler in der gemessenen pH-Zahl darin zu sehen, daß bei Messungen im Blut die Meßelektrode eine Temperatur von 37°, die Bezugselektrode die Zimmertemperatur von 18° hat, d. h. die Elektrodenkette ist nicht im Temperaturgleichgewicht. Die Umrechnung ergibt bei einer Differenz von 19° zwischen Meßelektrode und Kalomelbezugselektrode eine Erhöhung von 3,8 mV, was einem pH von 0,06—0,07 entspricht, d. h. das Potential verschiebt sich um 0,06—0,07 nach der alkalischen Seite.

In einer weiteren Versuchsreihe habe ich dann Patienten gemessen, die absolut krebsfrei waren und deren Diagnose einwandfrei sichergestellt war. Irgendwelche Fälle mit unklaren Diagnosen habe ich in folgender Tabelle nicht aufgeführt.

Tab. 6. Untersuchungen bei Nichtkrebskranken.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blut-pH
10	M. E.	51	Schleimhautpolyp	7,53
21	M. B.	51	Myom	7,45 (6. 7. 37)
32	M. B.	51	Myombestrahlung am 7.7.	7,43 (9. 7. 37)
24	F. H.	49	Lympho-Sarcom	7,37
72	G.M.	55	Sarcom li. Auge	7,45
106	F. S.	44	Melanosarcom	7.44
27	B.F.	34	Erbl. Schwachsinn	7,40
34	S. S.	33	Pelveoperitonitis	7,46
78	E.K.	25	„	7,51
74	A.W.	30	Parametritis	7,36
36	L. P.	28	Dysmenorrhoe	7,38
51	J.N.	31	„	7,35
37	E. B.	17	Metrorrhagien	7,36
99	A. B.	49	„ klimakterisch	7,37
45	B. T.	65	Prolaps uteri	7,51
56	W.N.	59	Lupus	7,51
63	B. W.	61	Mediastinaltumor	7,49
64	M.G.	41	Schwerer Alkoholismus	7,48
76	A. K.	25	Uterushypoplasie	7,47
77	M. D.	33	Mastitis	7.45
81	B.V.	24	„	7,45
79	J. K.	17	Lymphdrüsentbc.	7,42
134	A.T.	70	Diabetes melitus (Verdacht auf Portio-Ca.)	7,35

Diese Tabelle zeigt wohl am besten, wie wenig zuverlässig die von v. Brehmer aufgestellte Kurve für die pH-Werte der einzelnen Lebensabschnitte ist und wie sorgfältig andrerseits der ermittelte Blut-pH-Wert für die Krebsdiagnostik oder gar für die Krebsprognostik zu bewerten ist. Man muß demnach feststellen, daß fast alle Werte etwas nach der alkalischen Seite

hin verschoben sind, jedoch innerhalb der physiologischen Schwankungen liegen, und daß irgendwelche Gesetzmäßigkeiten innerhalb der einzelnen Krankheitsbilder in Bezug auf Alter und Blut-pH-Werte nicht zu erkennen sind.

Ich komme nun zur eigentlichen Hauptgruppe meiner Untersuchungen. Ich habe bei allen meinen Carcinomkranken die genaue Anamnese an Hand des vom Stationsarzt angefertigten Krankenblattes niedergelegt. Gleichzeitig habe ich von den Patienten zu erfahren versucht, ob diese in letzter Zeit eine besondere Nahrung oder Getränke bevorzugt hätten, um bei eventuell zu erwartenden extremen Werten einen exogenen Faktor in dieser Hinsicht vermuten zu können.

Der Besprechung der Ergebnisse schicke ich folgende Tabellen voraus, die ich mir an Hand meiner Untersuchungen zusammengestellt habe.

Tab. 7. Untersuchungen an Krebskranken.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blut-pH
5	M.E.	32	Portio-Carcinom, gemessen 6 Stunden nach d. Bestrahlung	7,50 (5.7.37)
129	M.E.	32	Portio-Carcinom, gemessen bei Wiederaufnahme zum Rö II	7,45 (3.9.37)
11	S.St.	40	Portio-Carcinom, am 14.I. Rö I am 20. III. Rö II, heute Nachuntersuchung	7,46 (5.7.37)
29	E.R.	61	Portio-Carcinom recidivierend	7,49 (7.7.37)
40	E.R.	61	im Anschluß an 2 Bestrahlung.	7,49 (12.7.37)
47	A.K.	38	Portio-Carcinom	7,38 (12.7.37)
57	A.K.	38	„	7,39 (14.7.37)
58	T.H.	60	Portio-Carcinom?	7,46 (14.7.37)
70	T.H.	60	„ im Anschluß an 2 Bestrahlung.	7,43 (19.7.37)
90	C.B.	46	Portio-Carcinom im Anschluß an Verkupferung und Vulvabestrahlung	7,37
96	L.W.	52	Portio-Carcinom	7,39

Tab. 8

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blut-pH
97	F.K.	28	Portio-Carcinom	7,49
109	B.B.	43	Portio-Carcinom	7,38
113	G.K.	37	Portio-Carcinom	7,52
114	M.S.	59	Portio-Carcinom	7,28
116	M.B.	42	Portio-Carcinom	7,33
22	M.W.	58	Portio-Cervix Carcinom	7,44
95	F.P.	58	Cervix-Carcinom	7,50
13	B.S.	56	Portio-Vag.-Carcinom	7,40
115	B.K.	48	Plattenepithel-Carcinom nach vorheriger Bestrahlung und Radiumeinlage	7,38
46	B.S.	46	Plattenepithel-Carcinom	7,53
105	F.M.	60	Vulva-Carcinom	7,27
66	M.P.	61	Corpus-Carcinom	7,47
20	E.S.	53	Ovarial-Carcinom	7,14

Tab. 9

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blut-pH
12	F.Z.	56	Mamma-Carcinom	7,50
41	L.M.	42	Operiertes Mamma-Carcinom	7,50
50	L.H.	43	Operiertes Mamma-Carcinom ist jetzt recidiv u. metastasenfrei	7,29
54	A.E.	54	Operiertes Mamma-Carcinom Bestrahlung Mai 37	7,42 (13.7.37)
68	C.J.	48	Mamma-Carcinom Bestrahlung Mai 37	7,39 (16.7.37)
86	K.L.	40	Mamma-Carcinom Bastrahlung 20. 7.	7,43 (23.7.37)
87	S.B.	57	Mamma-Carcinom	7,47
100	K.W.	53	Lippen-Carcinom Bestrahlung Mai 37	7,48 (27.7.37)
43	F.S.	66	Augen-Carcinom	7,48

Die Folgerung aus diesen Tabellen kann man sehr kurz halten. Die einzelnen Meßresultate sprechen wohl am besten über das Ergebnis. Festgestellt wurde, daß, wie früher schon erwähnt, in vielen Fällen bei Carcinomkranken eine leichte Verschiebung in das alkalische Gebiet hinein erfolgt. Ferner habe ich die von Reding angegebene Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes im Anschluß an die Bestrahlung selbst messen können. Es erfolgte in den ersten Stunden nach der Bestrahlung eine ganz leichte Abnahme der Alkalinität, der dann wieder die ursprüngliche Alkalose in vielleicht noch etwas erhöhter Form folgte. Nicht bestätigt wurden die Beziehungen der Blut-pH-Werte zu den einzelnen Altersstufen und das Vorhandensein der Brehmerschen „Krebsgefahrenzone" in einem Bereich von 7,6--8,26. Ebenfalls wurde nicht bestätigt, daß in der sog. „Neutralzone" (pH 6,8—7,5), in der Krebs nach v. Brehmer nicht entstehen darf, ein Krebs auch tatsächlich nicht gefunden wurde. Meine Carcinomfälle lagen zum größten Teil gerade in dieser „Neutralzone".

Im Rahmen dieser Arbeit war mir ferner die Stellung des Säure-Basen-Gleichgewichtes in der Schwangerschaft von Interesse, sodaß ich noch etliche Schwangere auf irgendwelche Störungen in dieser Hinsicht untersuchte. Die ersten genauen Messungen im Blut von Schwangeren stammen von Michaelis. Er fand dabei eine geringe pH-Verschiebung der aktuellen Blutreaktion ins Alkalische, im Mittel um 0,05 pH. Ähnliche Werte fanden später auch Marrack und Boone. Nach Guthmann und Wirz besteht höchstwahrscheinlich in der Schwangerschaft eine kompensierte Acidosis, d. h. der Pufferstand des Blutes ist herabgesetzt, die Wasserstoffionenkonzentration aber gegenüber der Norm unverändert. Kordatzki hat bei Graviden gleichfalls eine Tendenz nach der sauren Seite hin festgestellt.

In folgender Tabelle gebe ich die von mir mit der Brehmerschen Methode erzielten Resultate wieder. Sie sprechen dafür, daß eine leichte Verschiebung ins Alkalische gefunden werden konnte.

Untersuchungen an Schwangeren.

Tab. 10

Nr.	Name	Alter	Blut-pH
25	B.S.	25	7,47
92	R.S.	24	7,36
93	A.M.	17	7,41
94	M.P.	34	7,42
98	G.M.	23	7,40
101	F.M.	30	7,46
102	B.P.	27	7,30
103	A.D.	20	7,39
104	M.S.	38	7,45
110	B.L.	23	7,56
111	A.M.	22	7,42
123	L.F.	30	7,45
124	A.K.	17	7,34
125	H.T.	21	7,34
126	A.H.	19	7,35
127	M.N.	30	7,35
137	L.L.	30	7,44
138	M.K.	23	7,29

Schließlich möchte ich doch noch eine Erscheinung anführen, die ich während meiner Untersuchungen zeitweise beobachtete. Beim Arbeiten mit der Haemovennadel ist mir aufgefallen, daß manche Nadeln, speziell solche, die schon einmal zum Regenerieren eingesandt waren, stets die gleichen pH-Werte in einer Versuchsreihe lieferten. Ich habe zu diesem Zweck eine mir verdächtige Nadel absichtlich nicht in die Vene eingeführt, sondern subcutan eingestochen. Ich führte diese Versuchsanordnung mit der gleichen Nadel bei zwei verschiedenen Patienten aus und fand zu meinem großen Erstaunen 2 mal die beachtlich hohen alkalischen Werte von pH 7,58 (!)

Wie steht es nun in Wirklichkeit mit den aufgestellten Behauptungen Brehmers im Hinblick auf Prognose und Diagnose der Carcinome? Wenn man bei der Beurteilung der Meßergebnisse die normale physiologische Schwankungsbreite von pH 7,27—7,53 in Betracht zieht, so habe ich unter meinen 150 Messungen nur einmal den pH-Wert von 7,14 messen können und kann demzufolge nur einen Fall als pathologisch bezeichnen. Leider erfolgte in diesem Fall die Abweichung nicht wie von Brehmer angegeben nach der alkalischen sondern ausgerechnet nach der sauren Richtung hin. Wenn man ferner die teilweise Unzulänglichkeit der Haemovennadel nicht unberücksichtigt läßt und die den physiologischen Grenzen sich nähernde Werte als Fehlwerte infolge technisch-chemischer Unzulänglichkeiten im Hinblick auf die Antimonnadel betrachtet, liegen alle gefundenen Werte durchaus im Bereich der normalen Grenzen.

Nach den bisherigen Erfahrungen läßt sich somit sagen, daß die Haemovennadel eine Bereicherung in der Methodik der Blut-pH-Messung darstellt, die Anschauungen v. Brehmers jedoch im Hinblick auf das Carcinom, was Prognose und Diagnose anbetrifft, nicht richtig sind.

Zum Schlusse der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. et Dr. phil. Hermann Wintz für die freundliche Überlassung und die gütige Referatübernahme dieses Themas aufrichtig danken.

LITERATUR-VERZEICHNIS

Achelis, Acidotische oder Alkalotische Stoffwechselstörung beim Carcinomkranken. Klin. Wschr. 1928, 1955.

Adam, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Krebskrankheiten. Leipzig 1937.

Anselmino, Regulation des Säure-Basen-Haushalts in der Schwangerschaft und ihre Störungen bei den Schwangerschaftstoxikosen. Beiheft zur Monatsschrift für Gebh. und Gynaek. 6, 1932.

Auler, siehe Adam.

Bauer, K. H., Fortschritte der experiment. Krebsforsch. Münch. med. Wschr. 1937, 22.

Bendien, Spez. Veränderung des Blutserums. Jena 1931.

Börner, Untersuchungen über Siphonospora polymorpha v. Brehmer. Med. Welt 1934, 1189.

v. Brehmer, Siphonospora wolymorpha ein neuer Mikroorganismus des Blutes und seine Beziehung zur Tumorgenese. Med. Welt 1934, 1179.

— Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration im Organismus. Med. Welt 1933, 1737.

— Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration mit der Palladiumwasserstoffelektrode. Klin. Wschr. 1934, 1283.

Capaldi, Über eine Anordnung zur vergleichenden intravitalen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im venösen Blut des Menschen. Radiol. Rdsch. 6, 44 (1937).

Chemiker-Kalender 2, 630 (1927).

Collier, Über die Natur des Ehrlichschen Mäusecarcinoms. Zschr. Krebsfschg. 1934, 585.

Dennig, Über die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Eingriffe in den Säurebasenhaushalt. Münch. med. Wschr. 1937, 437.

Dieckmann, Gutachten über die Blutreaktionsbestimmungen von Brehmers an Gesunden und Kranken, besonders Krebskranken. Zschr. Krebsfschg. 1936, 217.

Dienst, Säurebasenregulation durch Ernährung. Münch. med. Wschr. 1937, 812.

Dienst, Ödem, Transmineralisation und Säurebasenhaushalt. Deutsche Med. Wschr. 1937, 471.

Druckrey, Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration mit der Palladiumwasserstoffelektrode nach Brehmer. Klin. Wschr. 1934, 1027.

Fischbach, Stoffwechseluntersuchungen bei Carcinomkranken. Münch. med. Wschr. 1937, 1327.

Fischer, F., zit. n. Fischer u. Kotzareff, Les Cancers et la physiochimie, Vigot, Paris 1927.

Gaessler, Über den allgemeinen Stoffwechsel beim Uteruscarcinom. Zschr. Krebsfschg. 1929, 191.

Gellhorn, Lehrbuch der allgemeinen Physiologie. Leipzig 1931.

Goldfeder, Studien an chemischen Bestandteilen im Blut von Krebskranken. Zschr. Krebsfschg. 1934, 394.

Guthmann, Das Verhalten der Wasserstoffionenkonzentration. Arch. für Gynaek. 142, 530 (1930).

Hahn, Über die Sehrtsche Methode zur Bestimmung der Hb-Nachdunklung und ihren diagnostischen Wert bei Ca-Verdacht. Zschr. Krebsfschg. 1937, 345.

Höring, Die Krebsreaktion nach Sehrt. Zschr. Krebsfschg. 1937, 251.

Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1922.

Hoff, Über Änderung der seelischen Stimmungslage bei Verschiebungen des Säure-Basen-Gleichgewichts. Münch. med. Wschr. 1935, 1478.

Jancke, siehe Börner.
Jörgensen, Die Bestimmung der pH-Konzentration, Dresden 1935.
Kordatzki, Taschenbuch der praktischen pH-Messung. München 1935.
Kroetz, Der Einfluß kurzwelliger Strahlen auf das Säure-Basen-Gleichgewicht im Körper, im besonderen auf die Blutreaktion. Ergebn. d. med. Strahlenfschg. 2, 1926.
Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Berlin-Wien 1932.
Lasch, Biochemische und biologische Veränderungen beim exp. Carcinom von Kaninchen und Mäusen. Zschr. Krebsfschg. 1936, 146.
Lautenschläger, Das „Haemo-Ionometer" nach v. Brehmer. München.
Levert, Über die Veränderungen des Blutbildes beim Uteruscarcinom durch das Carcinom und die Bestrahlung verursacht. Zschr. Krebsfschg. 1937, 311.
Louros, siehe Gaessler.
Lustig, siehe Lasch.
Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1922.
— Oxydations-Reductionspotentiale. Berlin 1929.
Mohr, siehe Dieckmann.
— Zur Beurteilung einer neuen diagnostischen Methode. Deutsche Med. Wschr. 1937, 400.
Mschr. Krebsbekpfg. 1937, 19. Versuche einer gegen Neubildungen gerichteten Behandlung durch physikalisch-chemische Veränderung des Blutgleichgewichts.
Reding, Durch Bestrahlung hervorgerufene humorale und gewebliche Veränderungen und ihre Bedeutung. Strahlenther. 56, (1936).
Reichsgesundheitsblatt vom 4. 12. 1935. 1018, Nachprüfungen über die von Brehmerschen Krebstheorien.
Rosemann, siehe Landois.
Rost, siehe Levert.
Satosu, Sind Krebse im Frühstadium serologisch erfaßbar? Zschr. Krebsfschg. 1937, 489.
Schilling, Untersuchungen über Siphonospora polymorpha v. Brehmer. Die Med. Welt 1934, 1186.
— Die Messung der Wasserstoffionenkonzentration mit der Palladium-wasserstoffelektrode. Klin. Wschr. 1934, 1283.
Schmid, siehe Höring.
Schneider, siehe Achelis.
Schreus, Über die aktuelle Reaktion im Blut von Carcinomkranken. Klin. Wschr. 1928, 1955.
Schreus, Carcinomkrankheit und Säure-Basenhaushalt. Strahlenther. 33, 243 (1929).
Sümegy, Die Blutreaktion von Carcinomkranken und deren Zusammenhang mit der Nierenfunktion. Klin. Wschr. 1928, 1178.
Thurner, Eine serologische Krebsreaktion. Mschr. Krebsbekpfg. 1937, 153.
Udvardy, siehe Sümegy.
Weiss, siehe Sümegy und Udvardy.
Wendt, Biochemische Gesichtspunkte in der Carcinomfrage. Die Med. Welt 1928, 1297, 1340, 1385.
Willheim, Die Wege und Ergebnisse chemischer Krebsforschung. Wien 1937.
Wirz, siehe Guthmann.
— Die aktuelle Blutreaktion beim Carcinomkranken vor und nach der Bestrahlung. Klin. Wschr. 1930, 1102.
Wünsche, Über die Bestimmung der pH im strömenden Blut. Klin. Wschr. 1937, 55.
— Die Änderung der pH des Blutes durch perorale Gaben von Ammoniumphosphat. Klin. Wschr. 1936, 1102.
Zucker, siehe Capaldi.

LEBENSLAUF

Am 2. 5. 1914 wurde ich als Sohn des Schuhmachermeisters Johann Valicek und seiner Ehefrau Marie, geb. Zägelein, in Nürnberg, geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in die Oberrealschule zu Nürnberg ein, wo ich Ostern 1933 das Zeugnis der Reife erwarb. Anschließend studierte ich in Würzburg und Erlangen Medizin. WS. 1933/34 bestand ich das Vorphysikum, im SS. 1935 die ärztliche Vorprüfung und im November 1938 in Erlangen das medizinische Staatsexamen.